

THESIS

MARBURG

1968

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg  
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

**Experimentelle Untersuchungen  
zur Frage des Einflusses von  
Tetracyclin (Reverin®) und Splenektomie  
auf die Antikörperbildung**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin  
der hohen Medizinischen Fakultät  
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Jürgen Holz**  
aus Gotha/Thüringen

Marburg 1968

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg  
Direktor: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

# **Experimentelle Untersuchungen zur Frage des Einflusses von Tetracyclin (Reverin®) und Splenektomie auf die Antikörperbildung**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin  
der hohen Medizinischen Fakultät  
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Jürgen Holz**  
aus Gotha/Thüringen

Marburg 1968

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Marburg am 19.II.1968

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. W. Straub

Referent: Prof. Dr. med. H.-J. Streicher

Correferent: Prof. Dr. med. M. Schwaiger

# Inhaltsübersicht

|                                          | Seite |
|------------------------------------------|-------|
| I. Einleitung.....                       | 1     |
| 1. Historischer Überblick.....           | 1     |
| 2. Stand der Forschung.....              | 2     |
| II. Material und Methodik.....           | 5     |
| 1. Versuchsgut und Versuchsanordnung.... | 5     |
| 2. Meßmethoden.....                      | 7     |
| III. Ergebnisse.....                     | 7     |
| 1. Antikörpertiter aller Versuchstiere.. | 8     |
| 2. Mittelwert-Tabellen.....              | 13    |
| IV. Diskussion.....                      | 18    |
| 1. Vergleich der Ergebnisse.....         | 18    |
| a. Ergebnisse nach Revertingabe.....     | 18    |
| b. Ergebnisse nach Splenektomie.....     | 19    |
| V. Zusammenfassung.....                  | 20    |
| VI. Literaturverzeichnis.....            | 29    |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40153305\\_0102](https://archive.org/details/IA40153305_0102)

# I. Einleitung

## 1. Historischer Überblick

Erstmals versuchte Ehrlich, das Phänomen der Antikörperbildung zu erklären, indem er in seiner 1897 aufgestellten Seitenkettentheorie behauptete, daß der Organismus für alle nur möglichen Antigene entsprechend präformierte Antikörper habe (Ehrlich<sup>10</sup>).

Weitere Theorien folgten. Breinl und Haurowitz (Matrizen-Theorie 1930) sowie Alexander (1931) und Mudd (1932) hielten es für möglich, daß das Antigen mittels seiner determinanten Gruppe aktiv in den Vorgang der Globulin- bzw. Antikörperbildung eingreift (Ehrlich<sup>10</sup>). Nach L. Pauling bewirkt ein Antigen eine Mutation, indem es die genetisch determinierte Kern-DNS angreift.

Diesen Induktionstheorien stellte Burnet 1957 eine Selektionstheorie gegenüber, wonach unreife Plasmazellen alle möglichen Antikörperglobuline produzieren und jedes Antigen diejenigen Zellen zur selektiven Vermehrung bringt, die korrespondierende Antikörper erzeugen. Wenn Guenther(12) noch 1961 eine Fließband-Theorie aufstellte, so zeigt das nur, daß man noch keine verbindliche Erklärung über den Modus der Antikörperbildung gefunden hat.

Wesentlich mehr Klarheit scheint über die Lokalisation der Antikörperbildung zu bestehen. Nach jüngsten Arbeiten von Ehrlich(10) ist dafür die unreife Plasmazelle verantwortlich, die sich wiederum aus sessilen oder mobilen Zellen des reticuloendothelialen Systems herleitet. Letzterer Begriff wurde 1924 von Aschoff und Landau geprägt für ein funktionelles System von biologisch äußerst aktiven Endothel- und Retikulumzellen in Knochenmark, Lymphknoten, Tonsillen, Milz,

in den Kupffer'schen Sternzellen der Leber und Histiocyten. Gemeinsam ist diesem System die Fähigkeit zur Phagocytose und Antikörperbildung.

## 2. Stand der Forschung

Eine Vielzahl von Forschungsarbeiten beschäftigte sich mit der Beeinflussung der Antikörperbildung und Phagocytose. Hier können jedoch nur diejenigen kurz skizziert werden, die im Rahmen dieser Arbeit von Interesse sind.

Englische Forscher wiesen an weißen Mäusen nach (Nicol<sup>21</sup>), daß Oestrogene die Phagocytose aktivieren und einen achtfach höheren Antikörperspiegel hervorrufen. Die stimulierende Dosis betrug jedoch das hundertfache der Ovulationsdosis. Die Oestrogene sind eine der wenigen Mittel, das RES zu aktivieren. Eine größere Zahl hemmender Mittel steht demgegenüber. Nach Pichlmayr (24) kann man fünf Möglichkeiten zur Suppression der RES-Aktivität unterscheiden:

1. Thymektomie
2. Röntgen-Bestrahlung
3. Lymphdrainage
4. Antilymphocytenserum
5. Medikamente

Für die klinische Auswirkung und Fragestellung dieser Arbeit ist die Gruppe der Medikamente von besonderem Interesse. Zytostatika aus der Gruppe der Alkylantien (Endoxan<sup>R</sup> und Trenimon<sup>R</sup>) sowie Antibiotika (Akinomycin<sup>R</sup>) wirken suppressiv über eine RNS-Hemmung, Antimetabolite (Muran<sup>R</sup>, Methotrexat<sup>R</sup>) über eine DNS-Hemmung. Antimitotika (Kolchizin) sind über eine Mitosehemmung und Glukokortikoide über eine Zerstörung von Lymphocyten suppressiv wirksam (24).

Cordingley (8) fand bei Mäusen, daß Cortison die Gammaglobuline bis zur Hälfte senkt und eine von Vitamin A freie Diät die Phagocytose von Tuschepartilen beträchtlich mindert. Der

Effekt von Cortison normalisierte sich jedoch schon nach vier Wochen; diese Zeit konnte noch verkürzt werden, wenn Oestrogene zur Stimulation gegeben wurden. Neben dem Zeitfaktor besteht aber auch eine deutliche Dosisabhängigkeit der Versuchsergebnisse. So hatten Tranquillantien niedrigdosiert keinen, hochdosiert einen hemmenden Effekt auf die Phagocytose von Tuschepartikeln (Vinegar<sup>27</sup>). Chloramphenicol hemmt die Antikörper-Synthese bei Mäusen auch erst bei langer Verabfolgung und hoher Dosierung (Cruchaud<sup>9</sup>), wobei Butler (7) bis nahe an die Letaldosis gehen mußte.

Die für diese Arbeit bedeutsame Beeinflussung durch Antibiotika zeigten englische Autoren (Nicol, Sewell<sup>23</sup>) an weißen Mäusen, bei denen die Phagocytose-Aktivität durch Tetracycline nahezu nicht verändert wurde. Russische Autoren (Kirmann, Kalinina<sup>16</sup>) wiederum injizierten weißen Mäusen Chlortetracyclin bzw. Oxytetracyclin unterhalb der therapeutischen Dosis und stellten durch Vergleiche der Blutkulturen mit Kontrolltieren fest, daß die Wachstumsrate von injizierten Staphylokokken dreimal geringer war gegenüber den unbehandelten Tieren. Dies sei bei der Minimaldosierung nicht auf die bakteriostatische Wirkung der Tetracycline zurückzuführen, sondern auf deren Stimulation des RES. Letztere sei wahrscheinlich ein notwendiger Teilfaktor der therapeutischen Wirkung der Antibiotika. Diese Vermutung äußerten englische Forscher auch für Sulfonamide (Nicol<sup>22</sup>). Aus weiteren russischen Arbeiten (Lukash<sup>20</sup>) geht hervor, daß sich bei weißen Mäusen nach langfristiger Verabfolgung von Kanamycin die Phagocytose von Tuschepartikeln entscheidend erhöht. Ebenso erhöht sich die unspezifische Widerstandsfähigkeit gegenüber einer applizierten Tularämie-Infektion.

Zur Frage der Funktion des RES nach Splenektomie gibt es eine Arbeit von Liska (19). Hier wurde bei Kaninchen ein Antikörper-Titer gegen *Shigella flexneri* erzeugt, der nach Splenektomie erheblich sank. Die Lebensdauer von homologen

Hauttransplantaten wurde durch Splenektomie nicht verlängert. Wurden jedoch zusätzlich die regionären Lymphknoten exstirpiert, so verlängerte sich die Zeit bedeutend. Nach Szasz(25) ist der Antikörperspiegel bei splenektomierten Tieren vermindert. Bei diesen Versuchen wurde Kaninchen artfremdes Eiweiß verabfolgt.

### 3. Zum Thema und zur Fragestellung der eigenen Arbeit

Die zwei maßgeblichen Parameter der Funktion des RES sind Phagocytose und Antikörperbildung. Die Phagocytose kann experimentell bis zum totalen Block des RES gesteigert werden. Nach Biozzi (2,3), der sich damit besonders beschäftigte, ist es jedoch sehr schwer, eine längere Blockade zu erreichen und zuverlässig zu beurteilen, da die histologische Beurteilung allein nur ein ungenügendes und nicht fehlerfreies Kriterium ist. Dieser Hinweis mag die Problematik zeigen, wie schwer es ist, über den Weg der Phagocytose eine Aussage über die Funktion des RES zu machen. Es soll deshalb im Rahmen der vorliegenden Arbeit versucht werden, die Frage zu klären, ob sich die Antikörperbildung beeinflussen läßt. Die zitierten Literaturangaben wiesen unterschiedliche Ergebnisse auf (siehe oben). Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, Nebenwirkungen der in der Klinik gegebenen Medikamente aufzufinden und zum anderen mit der Splenektomie eine Methode zu prüfen, mit der man Teilfunktionen des RES stimulieren oder unterdrücken kann.

Als Antigen wählten wir ein Ferment, das in hochgereinigter Form verfügbar sein mußte, da nach Hopps (15) jede Verunreinigung zu unspezifischen und damit verfälschenden Reaktionen führt. Uns schien die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase aus Schweineherzmuskel dieser Forderung am ehesten zu entsprechen. Das Präparat bezogen wir von der C.F.Boehringer und Söhne G.m.b.H., Mannheim. Es sollte danach geprüft werden, inwieweit sich der durch das Ferment erzeugte Antikörpertiter tierexperimentell durch ein Tetracyclin beeinflussen läßt. Wir verwendeten dazu Reverin<sup>R</sup>

(Pyrrolidino-methyl-tetracyclin) der Firma Hoechst. Des weiteren sollte geklärt werden, ob eine Splenektomie Einfluß auf die Antikörperbildung hat.

## II. M a t e r i a l   u n d   M e t h o d i k

### 1. Versuchsgut und Versuchsanordnung

Als Versuchstiere dienten 30 Kaninchen mit einem Gewicht von 3,8 - 4,7 kg. Alle Tiere wurden in gleicher Weise immunisiert. Nach dem Verlauf der Antikörperkurven sonderten wir vor den eigentlichen Versuchen diejenigen Tiere aus, deren Kurvenverlauf extrem hoch oder niedrig blieb. Es standen dadurch nur noch 15 Tiere mit adäquatem Kurvenverhalten zur Verfügung.

Die Immunisierung begann mit einer einmaligen Dosis von 0,2 ml Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) aus Schweineherzmuskel und 1,2 ml Aluminiumhydroxyd-Suspension 2 % (Behringwerke A.G.) als Adjuvans. Jedem Tier wurde die gleiche Menge gut vermischt intraperitoneal gegeben. Dieser Vorinjektion bzw. Vorimmunisierung folgte nach zehn Tagen die eigentliche dreiwöchige Immunisierung. Dabei erhielten die Tiere jede Woche zwei Injektionen in gleicher Dosierung.

Die Bestimmung der Transaminasen wurde in einem von der Firma Boehringer, Mannheim standardisierten optischen Test durchgeführt. Das dazu erforderliche Blut wurde den Tieren aus den Ohrvenen entnommen. In mehrmaligen Auffrischungs- bzw. Booster-Injektionen wurde der Antikörpertiter wieder angehoben. Es wurde jeweils versucht, annähernd gleiche Ausgangswerte für die Booster-Injektionen zu finden, um bei dem nachfolgenden Kurvenanstieg von vergleichbaren Werten ausgehen zu können. Im Regelfall erreichten die Kurven nach schnellerem Anstieg die höchsten Werte in den ersten zwei Wochen, um dann im Verlauf von vier bis fünf Wochen langsam auf den Ausgangswert zur neuen Injektion abzufallen.

Insgesamt wurden bis zu fünf Booster-Injektionen verabfolgt. Es wurde unterlassen, mehr zu geben, da sonst die Gefahr bestand, daß durch zu viele Booster-Injektionen eine irreguläre Antikörperbildung erfolgt und Vergleiche nicht mehr möglich sind. Im Rahmen einer tolerierbaren Streubreite von Tier zu Tier zeigte sich nach jeder Booster-Injektion ein nahezu adäquates Kurvenverhalten. Dies war die Basis für die eigentlichen Versuche, die darin bestanden, durch eine Splenektomie oder die Gabe von Reverin<sup>R</sup> dieses Kurvenverhalten zu beeinflussen. Nachdem durch Immunisierung und Booster-Injektionen die Normalkurve der Antikörperbildung feststand, wurde zugleich mit einer weiteren Booster-Injektion Reverin<sup>R</sup> verabreicht. Normalerweise zeigte sich nach jeder Boosterung ein steiler Anstieg der Antikörperkurve, die in den ersten sieben Tagen die größte Zunahme aufwies. Unter dieser Vorstellung wurde einen Tag vorher, dann am Tage der Boosterung sowie die darauffolgenden fünf Tage Reverin<sup>R</sup> gegeben, um durch einen möglichst gleichbleibenden Reverinspiegel im Blut die entscheidende Phase der stärksten Zunahme der Antikörper in den ersten sieben Tagen zu beeinflussen. Wenn die Gabe von Reverin<sup>R</sup> eine entscheidende Einwirkung auf die Antikörperbildung aufwies, dann mußte sie nach der Boosterung am stärksten sein. Gleiches gilt für die Splenektomie.

Bei den Versuchen mit Reverin<sup>R</sup> wurde eine Dosis von 6 mg/kg gewählt, die damit über der von der Firma Hoechst empfohlenen menschlichen Erwachsenenendosis von 4 mg/kg und unter der Kinderdosis von 10 mg/kg Körpergewicht liegt. Da die GOT intraperitoneal und das Reverin<sup>R</sup> durch die Ohrvene gegeben wurden, war eine direkte Einwirkung von Reverin<sup>R</sup> auf das Ferment weitgehend ausgeschlossen.

Die Splenektomie wurde jeweils am Tage der Booster-Injektion ausgeführt. Zu der Frage, inwieweit das Operations-trauma die Ergebnisse beeinflußt, wurde bei zwei Tieren eine alleinige Netzzipfelresektion ausgeführt und die Milz dabei unverändert belassen.

## 2. Meßmethoden

Nach Arbeiten von Lang (17,18) bewirkt die GOT als Antigen die Bildung streng enzymespezifischer Antikörper. Die Antikörper haben eine enzymaktivitätshemmende Wirkung mit hoher Antigenaffinität. Die Hemmung der GOT-Aktivität beträgt nach Lang (18) maximal 85 % des Enzymangebots und wird im standardisierten optischen Test gemessen. Da die Enzymaktivitätshemmung in Korrelation zur Höhe des Antikörpertiters steht, setzten wir die maximal mögliche Enzymaktivitätshemmung von 85 % einer Antikörperkonzentration von 100 % gleich. Die Prozentzahlen dienten zur Beurteilung der Versuchsergebnisse.

## III. E r g e b n i s s e

In den nachfolgenden Tabellen werden die Prozentzahlen der Antikörperkonzentrationen während des gesamten Versuchszeitraumes wiedergegeben. Zusätzlich wird die GOT-Immunisierung zum jeweiligen Zeitpunkt mit - x - und die Booster-Injektionen mit - B<sub>1-5</sub> - gekennzeichnet. Die Reveringabe wird durch - R - und die bei einer Gruppe am Schluß verabreichte doppelte Dosis mit - RR - bezeichnet. Außerdem wurde eine Gewichtskontrolle durchgeführt. Abschließend wurden die Einzelergebnisse aller Tiere zu Mittelwerten der entsprechenden Tierkollektive zusammengefaßt, um einen Vergleich zu ermöglichen.

Antikörpertiter der Kaninchen Nr. 22 / 23 / 25 / 26

| Kaninchen   | 22   | 23   | 25   | 26   | GOT            | Reverin <sup>R</sup> |
|-------------|------|------|------|------|----------------|----------------------|
| 5. April    | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | x              |                      |
| 20. April   | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | x              |                      |
| 24. April   | 73,5 | 33,8 | 4,4  | 55,2 | x              |                      |
| 30. April   | 84,7 | 68,2 | 76,3 | 72,7 | x              |                      |
| 4. Mai      |      |      |      |      | x              |                      |
| 8. Mai      |      |      |      |      | x              |                      |
| 13. Mai     | 72,8 | 53,7 | 61,1 | 55,4 | x              |                      |
| 4. Juni     | 54,7 | 38,2 | 56,3 | 34,3 | B <sub>1</sub> |                      |
| 16. Juni    | 85,4 | 74,2 | 78,5 | 83,0 |                |                      |
| 16. Juli    | 50,5 | 44,3 | 45,5 | 49,2 |                |                      |
| 21. Juli    |      |      |      |      |                | R                    |
| 22. Juli    | 50,0 | 42,1 | 41,5 | 46,0 | B <sub>2</sub> | R                    |
| 23. Juli    |      |      |      |      |                | R                    |
| 24. Juli    |      |      |      |      |                | R                    |
| 25. Juli    |      |      |      |      |                | R                    |
| 26. Juli    | 67,7 | 69,8 | 53,3 | 64,6 |                | R                    |
| 12. August  | 71,7 | 65,9 | 57,4 | 70,3 |                |                      |
| 8. Sept.    | 57,2 | 38,1 | 33,9 | 51,6 | B <sub>3</sub> |                      |
| 15. Sept.   | 84,3 | 77,3 | 78,9 | 82,6 |                |                      |
| 27. Sept.   | 68,1 | 52,0 | 68,8 | 79,2 |                |                      |
| 11. Oktober | 65,8 | 34,7 | 50,7 | 62,2 |                |                      |
| 24. Oktober |      |      |      |      |                | R                    |
| 25. Oktober | 37,4 | 28,8 | 30,8 | 40,1 | B <sub>4</sub> | R                    |
| 26. Oktober |      |      |      |      |                | R                    |
| 27. Oktober |      |      |      |      |                | R                    |
| 28. Oktober |      |      |      |      |                | R                    |
| 29. Oktober | 82,0 | 66,3 | 69,6 | 80,4 |                | R                    |
| 3. Dez.     | 49,7 | 33,8 | 40,7 | 61,2 | B <sub>5</sub> | RR!                  |
| 4. Dez.     |      |      |      |      |                | RR!                  |
| 5. Dez.     |      |      |      |      |                | RR!                  |
| 6. Dez.     |      |      |      |      |                | RR!                  |
| 7. Dez.     | 76,0 | 41,0 | 61,4 | 76,3 |                | RR!                  |
| 14. Dez.    | 75,1 | 43,5 | 53,8 | 70,8 |                |                      |

Antikörpertiter der Kaninchen Nr. 10 / 11 / 12 / 15

| Kaninchen   | 10   | 11   | 12   | 15   | GOT            | Reverin <sup>R</sup> |
|-------------|------|------|------|------|----------------|----------------------|
| 15. Januar  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | x              |                      |
| 22. Januar  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | x              |                      |
| 26. Januar  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | x              |                      |
| 29. Januar  |      |      |      |      | x              |                      |
| 2. Februar  | 89,9 | 85,5 | 18,2 | 81,8 | x              |                      |
| 5. Februar  |      |      |      |      | x              |                      |
| 9. Februar  | 89,1 | 81,4 | 74,8 | 80,9 | x              |                      |
| 15. Februar | 85,8 | 77,9 | 73,0 | 80,1 |                |                      |
| 23. Februar | 83,4 | 73,4 | 71,8 | 76,5 |                |                      |
| 27. Februar | 73,1 | 72,7 | 65,7 | 75,0 |                |                      |
| 2. März     | 47,6 | 46,8 | 40,8 | 52,0 | B <sub>1</sub> |                      |
| 9. März     | 89,5 | 86,9 | 91,7 | 82,1 |                |                      |
| 15. März    | 84,4 | 81,9 | 92,3 | 78,5 |                |                      |
| 26. März    | 71,1 | 56,4 | 87,2 | 75,6 |                |                      |
| 2. April    | 62,6 | 49,0 | 68,4 | 57,0 |                |                      |
| 5. April    | 57,4 | 46,9 | 59,6 | 51,6 |                |                      |
| 15. April   | 41,2 | 43,1 | 44,3 | 48,0 | B <sub>2</sub> |                      |
| 20. April   | 89,2 | 85,7 | 91,2 | 87,1 |                |                      |
| 2. Mai      | 88,3 | 79,3 | 89,0 | 78,3 |                |                      |
| 26. Mai     | 65,1 | 56,8 | 68,7 | 59,7 |                |                      |
| 28. Juni    |      |      |      |      |                | R                    |
| 29. Juni    | 35,2 | 37,8 | 39,0 | 34,1 | B <sub>3</sub> | R                    |
| 30. Juni    |      |      |      |      |                | R                    |
| 1. Juli     |      |      |      |      |                | R                    |
| 2. Juli     |      |      |      |      |                | R                    |
| 3. Juli     | 36,0 | 37,6 | 42,5 | 32,3 |                | R                    |
| 6. Juli     | 38,6 | 37,1 | 44,6 | 35,1 |                |                      |
| 10. Juli    | 42,1 | 37,0 | 49,5 | 34,2 |                |                      |
| 27. Juli    | 37,6 | 36,5 | 45,1 | 35,4 | B <sub>4</sub> |                      |
| 6. August   | 87,1 | 83,7 | 89,3 | 82,8 |                |                      |
| 28. August  | 70,2 | 68,7 | 80,1 | 75,6 |                |                      |
| 8. Sept.    | 47,7 | 53,0 | 63,8 | 68,6 |                |                      |
| 27. Sept.   |      |      |      |      |                | R                    |

Fortsetzung der Antikörpertiter von Tier Nr. 10/11/12/15

| Kaninchen   | 10   | 11   | 12   | 15   | GOT            | Reverin <sup>R</sup> |
|-------------|------|------|------|------|----------------|----------------------|
| 28. Sept.   | 38,4 | 42,5 | 45,1 | 52,5 | B <sub>5</sub> | R                    |
| 29. Sept.   |      |      |      |      |                | R                    |
| 30. Sept.   |      |      |      |      |                | R                    |
| 1. Oktober  |      |      |      |      |                | R                    |
| 4. Oktober  | 63,2 | 82,8 | 84,2 | 70,3 |                |                      |
| 11. Oktober | 55,0 | 80,5 | 85,0 | 66,8 |                |                      |
| 24. Oktober | 43,1 | 72,3 | 83,6 | 54,4 |                |                      |

Gewichtskontrolle

| Kaninchen Nr. | 22.1.  | 28.6.  | 26.7.  | 27.9.  | 24.10. |
|---------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 10            | 4,6 kg | 5,0 kg | 4,8 kg | 4,6 kg | 4,7 kg |
| 11            | 3,8 kg | 4,3 kg | 4,4 kg | 4,5 kg | 4,7 kg |
| 12            | 4,7 kg | 5,3 kg | 5,3 kg | 5,4 kg | 5,5 kg |
| 15            | 4,3 kg | 4,8 kg | 5,1 kg | 5,0 kg | 5,1 kg |
|               | 5.4.   | 22.7.  | 25.10. | 3.12.  |        |
| 22            | 4,5 kg | 4,8 kg | 5,2 kg | 5,2 kg |        |
| 23            | 4,6 kg | 4,7 kg | 5,2 kg | 5,5 kg |        |
| 25            | 5,2 kg | 5,6 kg | 5,9 kg | 5,3 kg |        |
| 26            | 3,8 kg | 4,2 kg | 4,4 kg | 4,4 kg |        |

Antikörpertiter der Kaninchen Nr. 8 / 17 / 18

| Kaninchen   | 8    | 17     | 18   | GOT            | Splenektomie |
|-------------|------|--------|------|----------------|--------------|
| 15. Januar  | 0,0  | 0,0    | 0,0  | x              |              |
| 22. Januar  | 0,0  | 0,0    | 0,0  | x              |              |
| 26. Januar  | 0,0  | 0,0    | 0,0  | x              |              |
| 29. Januar  |      |        |      | x              |              |
| 2. Februar  | 6,1  | 24,7   | 91,9 | x              |              |
| 5. Februar  | 81,9 | 86,2   | 90,3 | x              |              |
| 9. Februar  | 85,1 | 90,5   | 86,9 |                |              |
| 15. Februar | 84,4 | 87,2   | 86,6 |                |              |
| 23. Februar | 81,0 | 86,2   | 85,8 |                |              |
| 27. Februar | 70,1 | 72,0   | 79,7 |                |              |
| 2. März     | 53,5 | 51,2   | 61,2 | B <sub>1</sub> |              |
| 4. März     | 60,1 | 49,2   | 65,5 |                |              |
| 9. März     | 86,1 | 90,7   | 92,1 |                |              |
| 15. März    | 85,4 | 92,6   | 91,0 |                |              |
| 26. März    | 75,8 | 88,2   | 83,2 |                |              |
| 2. April    | 50,2 | 82,5   | 71,5 |                |              |
| 5. April    | 50,6 | 67,2   | 65,2 | B <sub>2</sub> |              |
| 15. April   | 89,2 | 84,4   | 80,2 |                |              |
| 26. April   | 82,0 |        |      |                |              |
| 8. Mai      | 66,4 | 48,3   | 41,4 |                |              |
| 6. Juli     | 26,5 | 34,0   | 32,3 | B <sub>3</sub> | Splenektomie |
| 12. Juli    | 35,4 | exitus | 19,1 |                |              |
| 16. Juli    | 61,0 |        | 19,7 |                |              |
| 22. Juli    | 46,0 |        | 16,2 |                |              |
| 26. Juli    | 36,7 |        | 15,4 |                |              |
| 8. Sept.    | 16,5 |        | 4,5  | B <sub>4</sub> |              |
| 27. Sept.   | 93,1 |        | 88,5 |                |              |
| 11. Oktober | 84,7 |        | 80,3 |                |              |

Antikörpertiter der Kaninchen Nr. 20/ 21 / 28 / 30

| Kaninchen   | 20   | 21   | 28   | 30   | GOT                           | Splenektomie |
|-------------|------|------|------|------|-------------------------------|--------------|
| 5. April    | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | x                             |              |
| 20. April   | 0,0  | 0,0  | 0,0  | 0,0  | x                             |              |
| 24. April   | 88,5 | 52,4 | 39,8 | 81,3 | x                             |              |
| 27. April   |      |      |      |      | x                             |              |
| 30. April   |      |      |      |      | x                             |              |
| 4. Mai      |      |      |      |      | x                             |              |
| 8. Mai      |      |      |      |      | x                             |              |
| 13. Mai     | 82,3 | 77,6 | 65,1 | 79,5 | x                             |              |
| 4. Juni     | 60,3 | 65,4 | 54,7 | 67,1 | B <sub>1</sub>                |              |
| 16. Juni    | 92,9 | 90,6 | 83,1 | 93,3 |                               |              |
| 28. Juni    |      |      | 77,7 | 90,1 |                               |              |
| 16. Juli    | 85,9 | 83,2 | 62,7 | 86,2 |                               |              |
| 26. Juli    | 74,4 | 68,0 | 60,1 | 65,7 | B <sub>2</sub> + Splenektomie |              |
| 2. August   | 91,6 | 87,8 | 84,7 | 76,5 |                               | bei Nr.20/21 |
| 12. August  | 89,4 | 85,8 | 79,6 | 75,0 |                               | Netzzipfel   |
| 20. August  | 88,0 | 85,4 | 82,5 | 64,1 |                               | bei Nr.28/30 |
| 11. Sept.   | 83,3 | 62,7 | 49,5 | 40,6 |                               |              |
| 27. Sept.   | 44,8 | 53,3 | 48,4 | 38,7 |                               |              |
| 11. Oktober | 42,2 | 45,0 | 36,1 | 32,6 |                               |              |
| 25. Oktober | 37,7 | 41,2 | 34,3 | 33,7 | B <sub>3</sub>                |              |
| 30. Oktober | 81,2 | 61,1 | 80,7 | 92,5 |                               |              |
| 3. Dez.     | 86,6 | 30,7 | 54,9 | 80,5 |                               |              |
| 8. Dez.     | 79,5 | 27,0 | 48,8 | 74,3 |                               |              |
| 14. Dez.    | 77,8 | 24,2 | 51,0 | 64,5 |                               |              |

Bei diesen Versuchen wurde bei den Tieren Nr. 20 und 21 am Tage der zweiten Booster-Injektion eine Splenektomie durchgeführt, während bei den Tieren Nr. 28 und 30 zur zweiten Booster-Injektion eine alleinige Netzzipfelresektion durchgeführt wurde, um das Operationstrauma zu beurteilen.

Mittelwerte des Tierkollektivs Nr. I (22/23/25/26)

| Zeitpunkt                                          | Mittelwerte           |
|----------------------------------------------------|-----------------------|
| Höchster Titer nach der<br>Immunisierung - 30.4.   | 75,5 +9,2 %<br>-7,3   |
| Am Tag der ersten<br>Booster-Injektion - 4.6.      | 45,9 +10,4 %<br>-11,6 |
| Höchster Titer nach der<br>1.Boosterung - 16.6.    | 80,3 +5,1 %<br>-6,1   |
| 2.Boosterung - 22.7.<br>mit Reveringabe            | 44,9 +5,1<br>-3,4 %   |
| Höchster Titer nach der<br>2.Boosterung - 26.7.    | 63,9 +5,9 %<br>-10,6  |
| 3.Boosterung - 8.9.<br>ohne Reveringabe            | 45,2 +12,0 %<br>-11,3 |
| Höchster Titer nach der<br>3.Boosterung - 15.9.    | 80,8 +3,5 %<br>-3,5   |
| 4.Boosterung - 25.10.<br>mit Reveringabe           | 34,3 +5,8 %<br>-5,5   |
| Höchster Titer nach der<br>4.Boosterung - 29.10.   | 74,6 +7,4 %<br>-8,3   |
| 5.Boosterung - 3.12.<br>mit doppelter Reverindosis | 46,4 +14,8 %<br>-12,6 |
| Höchster Titer nach der<br>5.Boosterung            | 63,4 +12,9 %<br>-22,4 |

Mittelwerte des Tierkollektivs Nr. II (10/11/12/15)

| Zeitpunkt                                       | Mittelwerte |               |   |
|-------------------------------------------------|-------------|---------------|---|
| Höchster Titer nach der<br>Immunisierung - 9.2. | 81,6        | +8,5<br>-6,8  | % |
| Am Tag der ersten<br>Booster-Injektion - 2.3.   | 46,8        | +5,2<br>-6,0  | % |
| Höchster Titer nach der<br>1.Boosterung - 9.3.  | 87,6        | +4,1<br>-5,5  | % |
| 2.Boosterung - 15.4.<br>ohne Reveringabe        | 44,2        | +3,8<br>-3,0  | % |
| Höchster Titer nach der<br>2.Boosterung - 20.4. | 88,1        | +3,1<br>-2,4  | % |
| 3.Boosterung - 29.6.<br>mit Reveringabe         | 36,5        | +2,5<br>-2,4  | % |
| Höchster Titer nach der<br>3.Boosterung - 3.7.  | 37,1        | +5,4<br>-4,8  | % |
| 4.Boosterung - 27.7.<br>ohne Reveringabe        | 38,7        | +6,4<br>-3,3  | % |
| Höchster Titer nach der<br>4.Boosterung - 6.8.  | 85,7        | +3,6<br>-4,9  | % |
| 5.Boosterung - 28.9.<br>mit Reveringabe         | 44,6        | +7,9<br>-6,2  | % |
| Höchster Titer nach der<br>5.Boosterung - 4.10. | 75,1        | +9,1<br>-11,9 | % |

Mittelwerte des Tierkollektivs Nr. III (8/17/18)

| Zeitpunkt                                       | Mittelwerte |               |   |
|-------------------------------------------------|-------------|---------------|---|
| Höchster Titer nach der<br>Immunisierung - 5.2. | 86,1        | +4,2<br>-4,2  | % |
| Am Tag der ersten<br>Booster-Injektion - 2.3.   | 55,3        | +5,9<br>-4,1  | % |
| Höchster Titer nach der<br>1.Boosterung - 9.3.  | 89,6        | +2,5<br>-3,5  | % |
| Am Tag der zweiten<br>Booster-Injektion - 5.4.  | 61,0        | +6,2<br>-10,4 | % |
| Höchster Titer nach der<br>2.Boosterung - 15.4. | 84,6        | +4,6<br>-4,4  | % |
| 3.Boosterung - 6.7.<br>mit Splenektomie         | 30,9        | +3,1<br>-4,4  | % |
| Höchster Titer nach der<br>3.Boosterung - 16.7. | 61,0/19,7   |               | % |
| Am Tag der vierten<br>Boosterung - 8.9.         | 10,5        | +6,0<br>-6,0  |   |
| Höchster Titer nach der<br>4.Boosterung - 27.9. | 90,8        | +2,3<br>-2,3  | % |

Mittelwerte des Tierkollektivs Nr. IV. (20/21)

| Zeitpunkt                                        | Mittelwerte |                |   |
|--------------------------------------------------|-------------|----------------|---|
| Höchster Titer nach der<br>Immunisierung - 13.5. | 79,9        | +2,4<br>-2,3   | % |
| Am Tage der ersten<br>Booster-Injektion - 4.6.   | 62,9        | +2,5<br>-2,6   | % |
| Höchster Titer nach der<br>1.Boosterung - 16.6.  | 91,8        | +1,1<br>-1,2   | % |
| 2.Boosterung - 26.7.<br>mit Splenektomie !       | 71,2        | +3,2<br>-3,2   | % |
| Höchster Titer nach der<br>2.Boosterung - 2.8.   | 89,7        | +1,9<br>-1,9   | % |
| 3.Boosterung - 25.10.                            | 39,5        | +1,7<br>-1,8   | % |
| Höchster Titer nach der<br>3.Boosterung - 30.10. | 71,2        | +10,0<br>-10,1 | % |

Mittelwerte des Tierkollektivs Nr. V (28/30)

| Zeitpunkt                                         | Mittelwerte |              |   |
|---------------------------------------------------|-------------|--------------|---|
| Höchster Titer nach der<br>Immunisierung - 13.5.  | 72,3        | +7,2<br>-7,2 | % |
| Am Tage der ersten<br>Booster-Injektion - 4.6.    | 60,9        | +6,2<br>-6,2 | % |
| Höchster Titer nach der<br>1.Boosterung - 16.6.   | 88,2        | +5,1<br>-5,1 | % |
| 2.Boosterung - 26.7.<br>mit Netzipfelresektion I  | 62,9        | +2,8<br>-2,8 | % |
| Höchster Titer nach der<br>2.Boosterung - 2.8.    | 80,6        | +4,1<br>-4,1 | % |
| Am Tage der dritten<br>Booster-Injektion - 25.10. | 34,0        | +0,3<br>-0,3 | % |
| Höchster Titer nach der<br>3.Boosterung - 30.10.  | 86,5        | +5,9<br>-5,9 | % |

In den Mittelwert-Tabellen wurden jeweils diejenigen Tiere zu Tierkollektiven zusammengefaßt, die unter identischen Versuchsbedingungen standen, d. h. jeweils der gleiche Zeitpunkt der Blutentnahme, der Operation und GOT- bzw. Reverin-Applikation.

#### IV. Diskussion

##### 1. Vergleich der Ergebnisse

Zur Gegenüberstellung und Zusammenfassung dienen die Mittelwerte der Tierkollektive. Diese lagen nach der GOT - Immunisierung bei allen fünf Tiergruppen in einem Bereich von 72,3 - 86,1 % Antikörperkonzentration und stiegen nach der ersten Booster-Injektion trotz stärkerer Streuung der Ausgangswerte von 45,9 - 62,9 % auf eine Antikörperkonzentration von 80,3 - 91,8 %.

Bei den einzelnen Gruppen ergab sich ein durchaus vergleichbares Verhalten der Antikörpertiter. So fiel bei der Gruppe II nach der ersten Booster-Injektion die Antikörperkurve vom erreichten Maximum 87,6 % auf 44,2 % ab und stieg nach einer zweiten Booster-Injektion auf den nahezu identischen Wert von 88,1 %. Nach einem Abfall auf 36,5 % wurde zur dritten Booster-Injektion Reverin<sup>R</sup> gegeben und es zeigte sich mit nur 37,1 % bzw. 38,7 % eine deutliche Hemmung. Nach der vierten Booster-Injektion ohne Reverin<sup>R</sup> wurde ein Wert von 85,7 % erreicht; ein Titeranstieg also, der jenen nach den ersten beiden Booster-Injektionen ohne Reverin<sup>R</sup> nahezu völlig gleicht. Zur fünften Booster-Injektion wurde nochmals eine Reverindosis gegeben, doch zeigte sich mit einem Anstieg auf 75,1 % nicht mehr die deutliche Hemmung wie nach der ersten Reveringabe.

Bei Gruppe II zeigte sich nach der zweiten Booster-Injektion mit Reverin<sup>R</sup> nur ein Anstieg von 44,9 % auf den Titer von 63,9 % gegenüber 80,1 % nach der ersten und 80,8 % nach der dritten Booster-Injektion ohne Reverin<sup>R</sup>. Mit der vierten Booster-Injektion wurde wieder Reverin<sup>R</sup> gegeben, wobei die Antikörperkonzentration von 34,3 % auf 74,6 % anstieg. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der Gruppe II, wonach eine zweite Reveringabe nahezu keine

Hemmung mehr hervorruft. Wurde jedoch bei der Gruppe I zur fünften Booster-Injektion eine doppelte Reverindosis gegeben (12 mg/kg), so stieg der Wert von 46,4 % auf nur 63,4% als Zeichen einer erneuten Hemmung, die nahezu identisch war mit der nach der ersten Reveringabe(63,9 %).

Zu der Frage, ob und inwieweit eine Splenektomie die Antikörperbildung beeinflußt, wurde an zwei Tieren eine alleinige Netzzipfelresektion ausgeführt, um den Einfluß des Operationstraumas abzuklären. Nach der ersten und der dritten Booster-Injektion stiegen die Antikörperkonzentrationen von 60,9 % auf 88,2 % bzw. von 34,0 % auf 86,5%. Bei der zweiten Booster-Injektion wurde gleichzeitig die Resektion ausgeführt; danach stiegen die Antikörper von 62,9 % auf 80,6 %. Einen Unterschied von nur 5,9 % gegenüber einem Anstieg nach normaler Booster-Injektion wird man nicht als Hemmung bezeichnen können, wenn man die biologische Streubreite und Zufälligkeiten der Blutentnahme in Rechnung stellt.

Die Ergebnisse bei den splenektomierten Tieren fielen widersprüchlich aus. Obwohl sich sämtliche Versuchstiere nicht maßgeblich unterschieden (Alter, Gewicht) und die Versuchsbedingungen für die Gruppen III und IV gleich waren, wiesen die Versuchsergebnisse eindeutige Unterschiede auf.

Die Prozentzahlen der Antikörpertiter lagen nach der Immunisierung der Gruppen III und IV mit 79,6 % bzw. 86,1% nicht weit auseinander. Bei Gruppe IV wurde nach der ersten Booster-Injektion (62,9 %) ein Wert von 91,8 % erreicht. Bei 71,2 % wurde zur zweiten Booster-Injektion die Splenektomie durchgeführt. Trotzdem stieg die Antikörperkonzentration auf 89,7 %; man wird dies im Vergleich zu den vorherigen 91,8 % nicht als Hemmung bezeichnen dürfen. Bei Gruppe III starb das Tier Nr.17 sechs Tage nach Splenektomie aus ungeklärter Ursache. Das Tier Nr.8 zeigte nach

der Splenektomie eine Hemmung, die noch deutlicher bei Tier Nr.18 (Zahlenangaben jeweils in Klammern) war. Nach der ersten Booster-Injektion fiel die Antikörperkonzentration von 86,1 % (92,1 %) auf 26,5 % (32,3 %) und erreichte nach Splenektomie und zweiter Booster-Injektion nur 61,0 % (19,7 %), jedoch nach der dritten Booster-Injektion bei Werten von 16,5 % (4,5 %) wieder einen Anstieg auf 93,1 % (88,5 %). Dies spricht für eine kurzfristige Hemmung der Antikörperbildung nach Splenektomie bei den Tieren Nr.8 und 18.

## V. Zusammenfassung

Im Tierversuch wurde Glutamat-Oxalacetat-Transaminase aus Schweineherzmuskel als Antigen zur Erzeugung enzymspezifischer Antikörper verwendet, deren maximal mögliche Enzymhemmung von 85 % im standardisierten optischen Test der Antikörperkonzentration von 100 % gleichgesetzt wurde. Die so gewonnenen Prozentzahlen zeigten ein vergleichbares Kurvenverhalten. Nach einleitender Immunisierung mit steilem Anstieg und langfristigem Abfall der Antikörperkurve zeigte sich nach jeder erneuten Applikation des Antigens als Boostereffekt das annähernd gleiche Kurvenverhalten. Ziel der Arbeit war die Prüfung der Frage, ob und inwieweit Splenektomie und Tetraacycline (Reverin<sup>R</sup>) einen Einfluß auf die Antikörperbildung haben.

Es konnte gezeigt werden, daß eine erste Reveringabe eine eindeutige Hemmung der Antikörperbildung bei allen geprüften Tieren hervorruft, eine zweite Reveringabe in gleicher Dosis keinen nennenswerten Erfolg zeigt bzw. voll kompensiert wird, während eine dritte Reveringabe in doppelter Dosis wieder zu einer deutlichen Hemmung führt.

Zur Klärung des Einflusses der Splenektomie auf die Antikörperbildung wurde bei zwei Kaninchen einzig eine Resektion am Omentum majus durchgeführt, um den Einfluß des Operationstraumas zu verifizieren. Es ergab sich dabei keine maßgebliche Beeinflussung der Antikörperbildung. Bei den Versuchen mit Splenektomie zeigte sich bei drei der fünf Kaninchen keine, bei den zwei anderen eine eindeutige Beeinflussung im Sinne einer Hemmung der Antikörperbildung nach einer Booster-Injektion.

### Schlußfolgerung

Wenn diese Arbeit ergab, daß ein Antibiotikum unter den beschriebenen Versuchsbedingungen zu einer Suppression der Antikörperbildung führt, die im Gegensatz zu russischen Arbeiten zu stehen scheint (Kirman<sup>16</sup>, Lukash<sup>20</sup>), so sei auf die Problematik von Vergleichen hingewiesen. So erreichte Arredondo (1) mit gleichem Endotoxin bei Ratten eine Stimulation, bei Mäusen und Kaninchen eine Suppression der Phagocytose-Aktivität gegenüber Tusche partikeln. Damit ist auch schon die Frage nach der Übertragbarkeit der vorliegenden Versuchsergebnisse auf den Menschen beantwortet. Die Ergebnisse bei Splenektomie ergaben eine kurzfristige Hemmung der Antikörperbildung bei einem Teil der Tiere und stehen damit im Einklang mit den Ergebnissen von Szasz (24), wonach eine Splenektomie zu einem inkompletten Ausfall der Antikörperbildung führen kann, der aber bald kompensiert wird.

## VI. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ARREDONDO, M.  
Effects of endotoxins on phagocytic activity of  
the r.e.s.  
Proc. Soc. Experimental Medicin 112, 78 - 81 (1963)
2. BENACERRAF, B. / BIOZZI, G.  
Physiology of phagocytosis of particles by  
the reticulo-endothelial-system  
Physiopathology of the RES 53 - 57 (1957)
3. BIOZZI, G. / HALPERN, B.  
The phagocytic activity of the reticulo-endothelial-  
system under experimental conditions  
Physiopathology of the RES 204 - 225 (1957)
4. BLATTBERG, B.  
Reticuloendothelial depression with superior  
mesenteric artery occlusion  
American Journal of Physiology  
204 : S. 899 - 902 (1963)
5. BURRI, C. / ALLGÖWER  
Zur Funktion des RES nach Plasmaexpandern  
Helvetica Chirurgica Acta  
31 : S. 533 - 539 (1964)
6. BUTLER, W. / FECSIK, A.  
Studies on antibody production - Variation in  
the response  
Journal of experimental medicin - New York  
120 : S. 1041 - 1049 (1964)

7. BUTLER, W. / COONS, A.  
Studies on antibody production  
Inhibition of priming by drugs  
Journal of experimental medicin - New York  
120 : 1051 - 1060 (1964)
8. CORDINGLEY, J.  
Effect of added vitamins on the phagocytic activity  
of the reticulo-endothelial-system of mice  
Natur (London) 191 : 82 - 83 (1.7.1961)
9. CRUCHAUD, A.  
Studies on antibody production  
Effect of Chloramphenicol  
Journal of experimental medicin - New York  
120 : 1061 - 1073 (1.12.1964)
10. EHRICH, W.  
Morphologie und Physiologie der Antikörperbildung  
Verh. der Deutschen Gesellschaft für Pathologie  
46 : 10 48 (1962)
11. FRENGER, W. / WOLLENSACK
  - a ) Hemmung der Antikörperbildung durch Steroide  
Medizinische Welt  
17 : 920 - 924 (24.4.1965)
  - b ) Hemmung der Antikörperbildung durch Cytostatika  
Medizinische Welt  
18 : 992 - 995 (1.5.1965)
12. GUENTHER, O.  
Antikörper Bildung  
Deutsche Medizinische Wochenschrift  
86 : 2107 - 2113 (3.11.1961)

13. HAUROWITZ, F.  
Wesen und Bildung der Antikörper  
Zentralblatt für Bakteriologie  
184 : 318 - 323 (Jan. 1963)
14. HEITE / GEBELEIN  
Statistische Urteilsbildung für Mediziner  
Springer 1951 (Berlin, Göttingen, Heidelberg)
15. HOPPS, H.  
India ink and reticulo-endothelial-system  
blockade  
Archiv of Pathology (Chikago)  
74 : 285 - 291 (Oktober 1962)
16. KIRMAN, G. / KALININA, N.  
Der stimulierende Effekt von Antibiotika aus der  
Tetracyclin-Reihe auf die absorptive Funktion  
des RES  
Bulletin für experimentelle Biologie und Medizin  
53 : 46 - 48 (Juni 1962)
17. LANG, N. / MASSARRAT, S.  
Versuche zur immunologischen Enzymbestimmung mit  
Transaminasen-Antikörpern  
Verhandlung der Gesellschaft für innere Medizin  
68. Kongreß 1962
18. LANG, N. / MASSARRAT, S.  
Immunologie und Enzymkinetik der Glutamat-Oxal-  
acetat-Transaminase und Glutamat-Pyruvat-  
Transaminase  
Klinische Wochenschrift, 9. Heft  
Seite 510 - 514 (1. Mai 1965)

19. LISKÁ, M.  
Der Einfluß der Antikörper-Konzentration durch  
Exstirpation der regionären Lymphknoten und  
Splenektomie  
Zeitschrift für Immunitätsforschung  
129 : 493 - 500 (Dezember 1965)
20. LUKASH, B. / LIBICH, J.  
Die Wirkung von Antibiotika auf die Widerstands-  
fähigkeit weißer Mäuse gegen experimentelle  
Tularämie und auf die Aktivität des retikulo-  
endothelialen Systems  
Antibiotiki  
9 : Seite 604 - 609 (Juli 1964)
21. NICOL, T.  
Response of the reticulo-endothelial-system to  
stimulation with oestrogens  
Nature (London)  
184 : Seite 978 - 979 (9.12.1962)
22. NICOL, T. / SEWELL, I.  
Effect of sulfonamides on the phagocytic activity  
of the reticulo-endothelial-system  
Nature (London)  
184 : Seite 1241 - 1242 (1959)
23. NICOL, T. / SEWELL, I.  
Effect of antibiotics on the phagocytic activity  
of the reticulo-endothelial-system  
Nature (London)  
181 : Seite 1662 - 1663 (1963)

24. PICHLMAYR, R.  
Immunsuppression und Organtransplantation  
Münchener Medizinische Wochenschrift  
109. Jahrgang - Heft 44  
Seite 2277 - 2283 (3. November 1967)
25. SZASZ, G.  
Beitrag zur Frage der Antikörperbildung nach  
Splenektomie  
Folia haematologia  
80 : Seite 178 - 188 (1963)
26. SZEMERE, P.  
Experimentelle Studien über die immunologischen  
Reaktionen bei Virusinfektionen nach Behandlung mit  
Antibiotika und Corticosteroiden  
Zeitschrift für Immunität und Allergieforschung  
128 : Seite 130 - 136 (Februar 1965)
27. VINEGAR, R.  
Effect of certain tranquilizers on the reticulo-  
endothelial-system  
Experimental Biology and Medicine  
Nature (London)  
196 : Seite 78 - 79 (1962)
28. Streicher, H.-J.  
Persönliche Mitteilung

Herrn Prof. Dr. med. M. Schwaiger, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik in Marburg, danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes in seiner Klinik.

Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Streicher gilt mein besonderer Dank für die Vergabe des Themas, die stets freundliche und hilfsbereite Anleitung sowie die Durchsicht dieser Arbeit.

## L e b e n s l a u f

Am 3.August 1940 wurde ich als Sohn des Dr.med.dent. Hermann Holz und seiner Ehefrau Carla, geb. Horn, in Gotha/Thüringen geboren. Von 1947 - 1955 besuchte ich die Grundschule in Friedrichroda/Kreis Gotha und von 1955 - 1959 die Oberschule in Gotha, wo ich am 3.Juli 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1959/1960 studierte ich an der Ost-Berliner Humboldt-Universität Germanistik/Anglistik. Im Sommersemester 1960 versuchte ich vergeblich, zum Medizinstudium überzuwechseln. Am 4.Okt.1960 flüchtete ich nach West-Berlin. Dort legte ich nach einem Sonderjahr für Ost-Abiturienten ein zweites Abitur ab, das mich zum Studium in West-Berlin und der Bundesrepublik berechnigte.

Seit dem Wintersemester 1961/1962 studierte ich in Marburg Medizin. Im Juli 1964 bestand ich das Physikum und im August 1968 das medizinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die  
Herren Professoren und Dozenten

in Marburg:

Beckmann, Berendes, Bickel, Bommer, Braun-Falco,  
Buchholz, Bücher, Dimroth, Drawert, Exner,  
Gedigk, Golenhofen, Hamm, Hardewig, Hartmann,  
Hensel, Heuser, Hildebrandt, Karlson, Kessel,  
Knauff, Lang, Linneweh, Löhr, Mahr, Martini,  
Marx, Mattes, du Mesnil de Rochemont, Neubauer,  
Niessing, Peters, Petry, Pots, Rodeck, Rohen,  
Schleyer, Schlosser, Schmid, Schwaiger, Seidel,  
Siegert, Siess, Spiegelberg, Staib, Stender,  
Straub, Streicher, Walcher, Würterle









